



TITLE:

尿路感染症における耐性菌の問題 とWintomylon(Nalidixic acid)の使 用経験

AUTHOR(S):

久世, 益治; 柏木, 崇; 大北, 純三; 小宮, 俊秀; 仁平, 寛
巳

CITATION:

久世, 益治 ...[et al]. 尿路感染症における耐性菌の問題と
Wintomylon(Nalidixic acid)の使用経験. 泌尿器科紀要 1966, 12(3): 291-
296

ISSUE DATE:

1966-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112922>

RIGHT:

尿路感染症における耐性菌の問題と Wintomylon (Nalidixic acid) の使用経験

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛已教授）

久	世	益	治
柏	木		崇
大	北	純	三
小	宮	俊	秀
仁	平	寛	已

DRUG-RESISTANT ORGANISMS IN URINARY TRACT INFECTIONS AND CLINICAL USE OF WINTOMYLON (NALIDIXIC ACID)

Masuji KUZE, Takashi KASHIWAGI, Junzo OKITA,
Toshihide KOMIYA and Hiromi NIHIRA

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan
(Director : Prof. H. Nihira, M. D.)*

This article shows bacteriological studies of 213 strains isolated from 171 patients with infections of urinary tract in our clinic from January, 1964 to June, 1965. All patients were suffering from chronic or recurrent infection associated with other urogenital diseases, and the majority of cases had received some kind of antibacterial agents in the past. Among the 213 urine specimens, *Escherichia coli* was isolated in 48 (22.5 %), *Staphylococci* in 44 (20.7 %), *Pseudomonas* in 35 (16.5 %), *Klebsiella* in 26 (12.2 %), *Enterococci* in 19 (8.9 %), *Proteus* in 16 (7.5 %) and *Streptococci* in 16 (7.5 %). Disk sensitivity tests showed that the majority of gram-negative organisms, except for *Pseudomonas*, were sensitive to Kanamycin or Wintomylon alone. The results of the treatment with Wintomylon in 9 cases of chronic and complicated patients were reported. Their organisms were found resistant to the usual drugs, and in this group 5 cases were eradicated, 2 suppressed and 2 persisted. Side effects were minimal.

I 緒 言

かつて新しい化学療法剤、抗生物質等が次々に出現して尿路感染症は完全に征服されたかの如き感を与えた時代があったが、其の後これら化学療法剤の普及あるいは濫用によって細菌の薬剤耐性、菌交代現象等の諸問題が惹起された。特に耐性菌の出現には各方面で検討され、対策をねられているが現在の所決定的な解決策はない様である。著者らは昭和39年1月から昭和

40年6月迄の18カ月間に山口大学病院泌尿器科を訪れた尿路感染症の中から慢性あるいは再発をくりかえした患者および種々の尿路疾患に合併した症例について尿の細菌学的検査を行い、また他種薬剤に耐性を有する Gram 陰性菌感染症に対して、新化学療法剤の Wintomylon (Nalidixic acid) を使用して認むべき効果を得たのでこれらの結果について報告する。

II 尿路感染症に於ける細菌学的検索

A) 検査対象並びに方法

昭和39年1月より昭和40年6月に至る18カ月間の山口大学病院泌尿器科の入院及び外来患者の中から尿路感染症の男子107例、女子64例に於て、細菌分離が出来た213株の定量培養及び薬剤感受性検査を行なった。尿路感染症患者の内訳は腎ならびに腎盂が80例、膀胱が70例、尿道が28例で、これらの合併したものも含まれている。入院患者93例の原疾患又は合併症は、腎あるいは尿管結石症が27例、膀胱腫瘍14例、前立腺腫瘍13例、水腎症その他39例と単純な感染症のみのものは殆んどなく大部分は原疾患に合併した難治性の経過の長い尿路感染症によって占められている。次いで著者等が行なっている細菌学的検索の方法を簡単に紹介すると尿資料採取の方法は男子では排尿途中の採尿、女子はカテーテル導尿法を行なった。採尿された資料の外観性状を観察し、次いで遠心沈澱を行なってその上清より HI 培地にて先づ Colony count を算定する。沈査の染色標本によって Gram 陰性であるか陽性であるかを知り桿菌、球菌を判別する。次いで液体培地として BHI, Thioglycol broth を用い、平板培地としては Blood agar, BTB agar を使用した。一応この段階にて細菌の好気性、嫌気性が大別される。次いでグラム陰性桿菌の場合は KL, SM, SIM, V.P, cit を用い、球菌の場合は St. 110, H. Bacit, S. F., S.B.M. 等を、グラム陽性の桿菌の場合は CTA (Dex. Suc. Mal. Sal. Xyl.) を用いている。細菌の薬剤感受性検査は Disk 法を行なった。従前 Sulfa 剤には Müller-Hinton (栄研) が推奨されたが、著者らの経験ではあまり HI (栄研) 培地と差がないので他の抗生物質と同様 HI 培地を使用し、合成 Penicillin (AB-PC), Erythromycin (EM), Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Sulfa 剤 (Sulf.), Kanamycin (KM), Nalidixic acid (NA), Nitrofurantoin (NF), Polymyxin B (PL-B) の10種類について行なった。判定は金沢⁹⁾の分類に従い(－), (+), (＋), (卅)を夫々耐性、やや耐性、やや感受性、感受性と表示した。

B) 実験成績

1) 細菌分離成績

分離に成功した213株の内訳は表1の如くで、Gram 陰性桿菌群が大勢を占めているが最も多いのは *E. coli* の22.5%で、*Staphylococci* が20.7%、ついで *Pseudomonas*, *Klebsiella* が続いているのは大井¹⁰⁾の報告とやや異っている。以上の成績の中には同一の資料から二種類以上の細菌を分離した症例も含まれている。

表1 分離細菌種類

分離菌種類	株数
<i>Escherichia coli</i>	48(22.5%)
<i>Staphylococci</i>	44(20.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35(16.5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	26(12.2%)
<i>Enterococci</i>	19(8.9%)
<i>Proteus vulgaris</i>	16(7.5%)
<i>Streptococci</i>	9(4.2%)
Other rods	16(7.5%)
計	213(100%)

2) Gram 陰性桿菌群の感受性検査成績

尿路感染症の起炎菌として多い Gram 陰性桿菌群、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* の各種薬剤感受性検査は次の如くである。

a) *E. coli* 群

Disk 法で(+)を示した薬剤と(卅)の薬剤に於て、臨床的には(卅)の方が(+)よりも感受性がより高いという根拠はないという観点から、最近検査

表2 *E. coli* 36株の薬剤感受性

	株数	(－)	(＋)	(＋)	(卅)
AB-PC	36	26	5	5	0
EM	36	25	10	0	1
SM	36	10	18	1	7
CP	36	20	3	0	13
TC	36	25	1	0	10
Sulf	36	36	0	0	0
KM	36	4	0	0	32
PL-B	3	1	0	0	2
NA	2	0	0	0	2
NF	2	1	0	0	1

成績を耐性(resistant)と感受性(sensitive)に大別し、阻止帯の明瞭でない場合は痕跡(trace)と表現する考え方がある。一応(＋), (卅)を感受性とする、検出し得た36株の *E. coli* の中32株(88%)が KM に感受性を認め、この反面 Sulfa 剤に対しては全株が耐性を示した。CP, TC 等に感受性を認めたのは全株の約1/3, SM では約1/5で NA について検査を行なったのはわずかに2株のみであるが、いずれも感受性を認めた。

b) *Klebsiella*

分離した22株の *Klebsiella* のすべてが KM に感受性を、またその中で検査を行なった5株のすべて

表3 Klebsiella 22株の薬剤感受性

	株数	—	+	卅	卅
AB-PC	22	21	0	0	1
EM	22	20	1	0	1
SM	22	14	7	0	1
CP	22	17	1	0	4
TC	22	20	1	0	1
Sulf	22	22	0	0	0
KM	22	0	0	1	21
PL-B	2	2	0	0	0
NA	3	1	0	2	0
NF	5	0	0	5	0

が NF に感受性を認めた。NA について検査を行なったのは3株にすぎないが、この中2株が感受性を認めた。SM, CP, TC, Sulfa 剤, PL-B に対しては大部分あるいは全株が耐性を示した。

c) *Proteus vulgaris*

分離した *Proteus* は11株であるが、この中 KM に対しては10株が、また NA に対しては4株中3株が感受性を認めた。残りの薬剤に対しては大部分あるいは全株が耐性を示した。

表4 *Proteus* 11株の薬剤感受性

	株数	—	+	卅	卅
AB-PC	11	4	5	1	1
EM	11	11	0	0	0
SM	11	6	3	1	1
CP	11	4	3	2	2
TC	11	7	2	0	2
Sulf	11	11	0	0	0
KM	11	1	0	3	7
PL-B	1	1	0	0	0
NA	4	1	0	3	0
NF	7	7	0	0	0

d) *Pseudomonas aeruginosa*

分離した *Pseudomonas* は28株であるが、これらに対して最も抗菌力のあるのは PL-B で、KM に対しては1/4の7株が感受性を認めた。また抗菌力を認めないとされている合成 PC (Aminobenzyl PC) に対して少数例ではあるが感受性を示したものがあることは注目される。

3) 小 括

慢性あるいは再発をくりかえした尿路感染症の、これらの大部分は種々の尿路性器疾患に合併した症例であるが、尿中から分離した213株の細菌の中約60%が

表5 *Pseudomonas* 28株の薬剤感受性

	株数	—	+	卅	卅
AB-PC	28	23	1	1	3
EM	28	26	2	0	0
SM	28	24	1	2	1
CP	28	23	2	3	0
TC	28	21	4	2	1
Sulf	28	28	0	0	0
KM	28	15	6	1	6
PL-B	20	0	0	0	20
NA	1	1	0	0	0
NF	7	7	0	0	0

E. coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* 等の Gram 陰性桿菌群であった。そしてこれらの症例は過去において何等かの化学療法を受けているので、耐性菌の出現は当然想像されるところであるが、Disk 法による感受性検査の結果は各種薬剤に対する耐性菌が予想以上の割合を占めていることが判明した。即ち Gram 陰性桿菌群をとり出してみると次の如くなる。

a) Sulfa 剤は全株において耐性を認めた。

b) SM, CP, TC などは *E. coli* の 1/5~1/3 に感受性が認められたのみであり、残りの *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* などでは大部分の株が耐性を示した。

c) KM に対しては *Pseudomonas* ではその 3/4 が耐性を示したが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などでは全株あるいは大部分に感受性を認めた。このように KM が甚だ有効なのは、今まで保険診療上の使用制限が大きな役割をしていたものと考えられる。

d) PL-B は *Pseudomonas* においてのみ全株感受性を認め、これによる感染症の有力な治療手段であるが副作用の多いのが惜しまれる。

e) NA については検査した数が少ないが、*Pseudomonas* 以外の Gram 陰性桿菌群の大部分に感受性を認め、今後この治療に有力な武器となるであろう。

III Wintomylon (Nalidixic acid) の使用経験

1) Wintomylon について

Nalidixic acid (1-ethyl-7-methyl-1, 8-naphthyridine-4-one-3-carboxylic acid) は1962年 Leshner et al¹⁷⁾ によって 1-8, naphthyridine 誘導体の系統から合成、開発された新しい化学療法剤で、1963年に

表6 Wintomylon 投与例の臨床成績

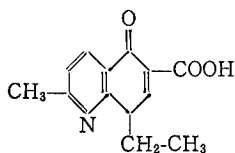
症 例	年 令	性	臨 床 診 断	投 与 量	細菌種類	細菌数 (per ml)	感 受 性 検 査							尿 所 見			
							AB- PC	EM	SM	CP	TC	Sulf	KM	NA	NF	PL- B	Alb.
1	25	M	腎 杯 憩 室 腎 盂 腎 炎	2 g × 6 日	E. coli	112×10 ⁸ —	—	—	+	+	—	—	≡	+	—	+	+
2	32	M	尿 道 成 形 術 後 尿 道 膀 胱 炎	2 g × 7 日	Protues	22×10 ⁴ 36×10 ⁶	+	—	—	—	—	≡	+	+	—	≡	≡
3	21	M	神 經 因 性 膀 胱 慢 性 腎 盂 腎 炎	2 g × 6 日	Klebsiella	1×10 ⁸ 25×10 ⁴	—	—	+	—	—	—	+	+	—	+	+
4	72	M	前 立 腺 肥 大 症 慢 性 腎 盂 腎 炎	2 g × 6 日	Klebsiella	473×10 ⁴ 72×10 ⁶	—	—	—	—	—	—	≡	+	+	—	≡
5	32	M	左 側 腎 性 血 尿 慢 性 腎 盂 腎 炎	2 g × 14 日	E. coli	7, 200 18×10 ⁴	+	—	+	—	—	—	≡	+	—	≡	+
6	40	F	慢 性 腎 盂 腎 炎 慢 性 膀 胱 炎	2 g × 5 日	E. coli	6×10 ⁵ —	+	—	—	—	—	—	≡	+	—	—	+
7	61	M	膀 胱 憩 室 前 立 腺 肥 大 症	2 g × 15 日	Proteus	12×10 ⁵ —	+	—	+	—	—	—	≡	+	—	+	+
8	53	F	感 染 性 水 腎 症	3 g × 6 日	E. coli	4.5×10 ⁸ —	—	—	+	—	—	—	≡	+	—	—	+
9	37	M	腎 盂 尿 管 成 形 術 後 慢 性 腎 盂 腎 炎	2 g × 7 日	E. coli	18×10 ⁵ —	—	—	—	—	—	—	≡	+	—	—	+

註：細菌数，感受性検査，尿所見における上段は投与前，下段は投与後の成績

は Lishman & Swinney⁹⁾ によりその細菌に対する特性、毒性、薬理学的作用を研究報告された。この製品は Wintomylon 及び NegGram なる商品名です。既に諸外国では一般に Gram 陰性の細菌感染症に有効である事を認められている。Gram 陰性菌感染の多い尿路感染症に対する試みは Lishman & Swinney (1963)⁹⁾, Jameson & Swinney (1963)⁹⁾, Barlow (1963)²⁾, Ward-McQuaid et al. (1963)¹⁰⁾, Carroll (1963)⁴⁾, Campbell et al. (1964)⁹⁾, Akbari et al. (1964)¹⁾ 等、本邦に於ては大越他 (1964)¹¹⁾、西浦他 (1964)⁹⁾、大堀他 (1965)¹²⁾ 等によって行なわれて居り、いずれも卓越した効果を認めている。今回我々は尿路性器疾患に合併し慢性あるいは再発をくりかえした尿路感染症の中で、数種の薬剤に対する耐性菌を認めた症例について本剤を使用したのでその結果を報告する。

2) 性状、適応および用法

Wintomylon (Nalidixic acid) の分子式は $C_{12}H_{12}N_2O_3$ で下記の如き構造式をもっている。



Gram 陰性の細菌群に有効な本剤は今迄の各種抗生物質、化学療法剤との間に交叉耐性はない。経口的投与によって消化管よりの吸収は早く、8時間以内にその殆んどが尿中に排泄されるという利点があり、非常に高い尿中濃度が得られる。Sterling-Winthrop Research Institute によるとラットの動物実験では尿中濃度が血漿中濃度の約8倍とされ、本剤の500mg 1回の投与のみで有効尿中濃度を来すと云われ、抗菌スペクトルとしては *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Gonococci* などのグラム陰性菌に対して優れた抗菌力をもっているとされる。副作用としては軽度の嘔気、嘔吐、胃腸障害、眠気、頭痛、発疹、かゆみなどが稀に來るとされ、用量は成人1日2～3g (8—12錠) で長期投与の場合は1日2g (8錠) が適当である。又小児では年齢及び体重に従い1日体重1kg あたり約50mg を数回に分けて投与する。

3) 症例および臨床成績 (表6)

症例は9例でいずれも慢性尿路感染症であり、この中7例は種々の尿路性器疾患に合併したものである。尿中より検出した細菌は *E. coli* 5株, *Proteus* 2

株, *Klebsiella* 2株で、Disk 法による感受性検査では全株とも AB-PC, SM, CP, TC, Sulfa 剤の中の2～5剤に対して耐性を示した。KM には *Klebsiella* の1株を除いた8株に、また NA に対しては全株に感受性を認めた。Wintomylon の投与量は8例が1日2g (8錠)、4回分割内服を5～15日間、1例のみ1日3g (12錠)、4回分割内服を6日間持続した。

Wintomylon の投与によって尿中の細菌が消失し尿所見の改善をみた症例は5例で、治療効果は有効と判定されるものであり、細菌の種類では *E. coli* 4株と *Proteus* 1株であった。尿中の細菌数が減少あるいは不変であるが尿所見の改善を来した症例は2例でやや有効と判定され、細菌は *E. coli* と *Klebsiella* が各1株であった。無効の症例は2例で、この中 *Proteus* の1株は Wintomylon 2g、7日間投与後の感受性検査では既に NA に対する耐性を認めた。無効例中の *Klebsiella* の1株は2g、6日間の投与後もなお NA に対する感受性を認めたにもかかわらず、尿中細菌数の減少や尿所見の改善はみられなかった。これは投与量を増加して治療を行えば効果があつたかも知れなかったが、治療の都合上 KM に切りかえた症例である。

以上の結果は9例中有効5例、やや有効2例、無効2例という成績で、副作用と思われる症状は症例9が軽度の胃腸障害を訴えた以外は何も認めなかった。

IV 結 語

山口大学病院泌尿器科において最近18カ月間の尿路感染症の中で慢性あるいは再発をくりかえした症例について、この中の大部分は種々の尿路性器疾患に合併したものであるが、尿の細菌学的検索を行ない次の如き結果を得た。

1) 171例の患者から分離した213株の細菌の中約60%が *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* などの Gram 陰性桿菌群であり、この大部分は AB-PC, SM, CP, TC, Sulfa 剤の中の3～5剤に多重耐性を示し、KM に対する感受性株が最も多かった。

2) 他種薬剤が無効であった多重耐性菌による複雑な尿路感染症9例に Wintomylon (Nalidixic acid) を使用して有効5例、やや有効2例、無効2例の成績を得た。

参 考 文 献

- 1) Akbari, A., Ward, J. N., Half, M. M.,

- Lavengood, R. W. and Draper, J. W. :
NegGram (nalidixic acid) in the treat-
ment of urinary infections. J. Urol., **92** :
552, 1964.
- 2) Barlow, A. M. : Nalidixic acid in infec-
tions of urinary tract. Brit. Med. J.,
Nov., 23, 1348, 1963.
- 3) Campbell, J. L., Thomley, M. W. and
Parsons, R. L. : A clinical evaluation
of nalidixic acid : NegGram. J. Urol.,
92 : 549, 1964.
- 4) Carroll, G. : NegGram (nalidixic acid) ;
A new antimicrobial chemotherapeutic
agent. J. Urol., **90** : 476, 1963.
- 5) Jameson M. B. & Swinney, J. : A clinical
trial of the treatment of gram-negative
urinary infections with nalidixic acid
(Wintomylon). Brit. J. Urol., **35** : 122,
1963.
- 6) 金沢 裕：化学療法を行う指標としての感性
ディスク法ならびに体内薬剤濃度. 日本臨床,
14 : 83, 1956.
- 7) Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett,
M. D., Bailey, J. H. and Brundage, R.
P. : 1, 8-Naphthyridine derivatives ; a
new class of chemotherapeutic agents.
J. Med. Pharm. Chem., **5** : 1063, 1962.
- 8) Lishman, I. V. & Swinney, J. : Studies
of a new antibacterial agent, nalidixic
acid (Win. 18,320). Brit. J. Urol., **35** :
116, 1963.
- 9) 西浦, 横山, 石神 : 新化学療法剤 Nalidixic
acid の治験. 泌尿紀要, **10** : 41, 1964.
- 10) 大井 : 尿路感染症に関する研究. 皮と泌, **27** :
299, 1965.
- 11) 大越, 生亀, 高村, 藤村 : Nalidixic acid
による 尿路感染症の 治療. 治療, **46** : 95,
1964.
- 12) 大堀, 小柴, 後藤, 氏家, 笠原 : 尿路感染症
に対する Nalidixic acid の使用経験. 泌尿
紀要, **11** : 682, 1965.
- 13) Ward-Mcquaid, J. F. N. C., Jichlinski,
D. and Macis, R. Nalidixic acid in
urinary infections. Brit. Med. J., Nov.,
23, 1311, 1963.

(1966年1月8日特別掲載受付)

新発売

—特に耐性グラム陰性菌に強くはたらく—
新合成抗菌製剤

ウイントマイロン錠

WINTOMYLON* TABLETS

(一般名) ナリジキシック アシド 米国ウインスロップ・ラボラトリーズ提携品

ウイントマイロン錠は……………★他剤耐性菌はもちろん

★特に抗生物質耐性グラム陰性菌
(特に赤痢菌、大腸菌) に対し
強い抗菌力、抗感染力を有し

★速効性で

★副作用は、ほとんどみられない

★新しい合成抗菌製剤です

(抗生物質、サルファ剤との交叉耐性はみられません)

【包 装】 (1錠中250mg) 50錠 100錠

—文献進呈—

* 米国 ウィン ハ ロ ッ プ ラ ボ ラ ト リ ー ズ の 登 録 商 標



第一製薬
東京・日本橋